



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: : ATTN: PATENT PUBLICATIONS
Hermann KUENZER et al. : Examiner: Sabiha Naim Qazi
Serial No.: 09/497,891 : Group Art Unit: 1616
Filed: February 4, 2000 : Allowed: March 22, 2006
For: 16-HYDROXYESTRATRIENES AS SELECTIVELY ACTIVE ESTROGENS

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT(S)

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

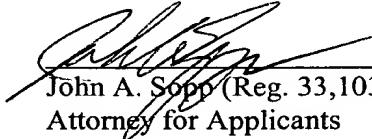
Submitted herewith is a certified copy of each of the below-identified document(s),
benefit of priority of each of which is claimed under 35 U.S.C. § 119:

COUNTRY	APPLICATION NO.	FILING DATE
Germany	199 06 159.9	9 February 1999

Acknowledgment of the receipt of the above document(s) is requested.

No fee is believed to be due in association with this filing, however, the Commissioner is hereby authorized to charge fees under 37 C.F.R. §§ 1.16 and 1.17 which may be required to facilitate this filing, or credit any overpayment to Deposit Account No. 13-3402.

Respectfully submitted,



John A. Sopp (Reg. 33,103)
Attorney for Applicants

MILLEN, WHITE, ZELANO
& BRANIGAN, P.C.
Arlington Courthouse Plaza I
2200 Clarendon Blvd. Suite 1400
Arlington, Virginia 22201
Telephone: (703) 243-6333
Facsimile: (703) 243-6410

Attorney Docket No.: SCH-1692

Date: April 24, 2006
K:\SCH\1692\Subm. of PD

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Bescheinigung

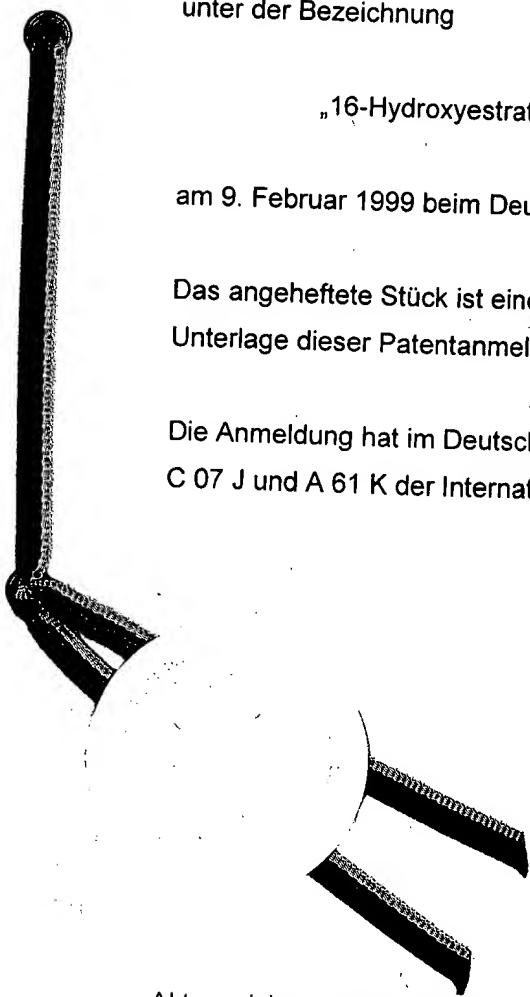
Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

„16-Hydroxyestratriene als selektiv wirksame Estrogene“

am 9. Februar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 J und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.



Aktenzeichen: 199 06 159.9

München, den 8. März 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Jerofsky

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Bescheinigung

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

„16-Hydroxyestratriene als selektiv wirksame Estrogene“

am 9. Februar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 J und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 8. März 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 06 159.9

Jerofsky

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

16-Hydroxyestratriene als selektiv wirksame Estrogene

Feld der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten.

Bei den chemischen Verbindungen handelt es sich um neuartige steroidale gewebeselektive Estrogene.

Hintergrund der Erfindung

Etablierte Estrogentherapien zur Behandlung von hormondefizienzbedingten Beschwerden und die protektive Wirkung von Estrogenen auf Knochen, Gehirn, Gefäß und andere Organsysteme.

Die Effizienz von Estrogenen in der Behandlung von hormondefizienzbedingten Symptomen wie Hitzewallungen, Atrophie von Estrogenzielorganen und Inkontinenz, sowie die erfolgreiche Anwendung von Estrogen-Therapien zur Verhinderung von Knochenmasseverlust bei peri- und postmenopausalen Frauen, ist gut belegt und allgemein akzeptiert (Grady et al. 1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037). Ebenso ist gut dokumentiert, daß die Estrogenersatztherapie bei postmenopausalen Frauen oder bei Frauen mit anders bedingter ovarieller Dysfunktion, das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gegenüber nicht estrogenbehandelten Frauen reduziert (Grady et al., loc. cit.).

Neuere Untersuchungen belegen zudem eine protektive Wirkung von Estrogenen gegen neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Alzheimersche Krankheit (Henderson 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S27-S35; Birge 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S36-S41), eine

schützende Wirkung auf Gehirnfunktionen, wie Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit (McEwen et al. 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S8-S15; Sherwin 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S21-S26), sowie gegen hormondefizienbedingte Stimmungsschwankungen (Halbreich 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S16-S20).

Weiterhin hat sich Estrogenersatztherapie als effektiv hinsichtlich der Reduktion der Inzidenz von Kolonrektalkarzinom erwiesen (Calle EF et al., 1995, J Natl Cancer Inst 87: 517-523).

In der herkömmlichen Estrogen- oder Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy = HRT) werden natürliche Estrogene, wie Estradiol und konjugierte Estrogene aus Pferdeurin entweder allein oder in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt. Anstelle der natürlichen Estrogene können auch durch Veresterung erhaltene Derivate, wie z.B. das 17 β -Estradiolvalerat, eingesetzt werden.

Wegen der stimulierenden Wirkung der verwendeten Estrogene auf das Endometrium, die zu einer Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos führt (Harlap S 1992, Am J Obstet Gynecol 166: 1986-1992), werden in der Hormonersatztherapie vorzugsweise Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparate eingesetzt. Die gestagene Komponente in der Estrogen/Gestagen-Kombination vermeidet eine Hypertrophie des Endometriums, allerdings ist mit der gestagenhaltigen Kombination auch das Auftreten ungewünschter Zwischenblutungen verknüpft.

Eine neuere Alternative zu den Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparaten stellen selektive Estrogene dar. Bisher werden unter selektiven Estrogenen solche Verbindungen verstanden, die estrogenartig auf Gehirn, Knochen und Gefäßsystem, aufgrund ihrer antiuterotrophen (d.h. antiestrogenen) Partialwirkung aber nicht proliferativ auf das Endometrium wirken.

Eine Klasse von Substanzen, die das gewünschte Profil eines selektiven Estrogens teilweise erfüllen, sind die sogenannten ‚Selective Estrogen Receptor Modulators‘ (SERM) (R.F. Kauffman, H.U. Bryant 1995, DNAP 8 (9): 531-539). Es handelt sich hierbei um Partialagonisten des Estrogenrezeptorsubtyps ‚ER α ‘. Dieser Typ von Substanzen ist allerdings ineffektiv hinsichtlich der Therapie akuter postmenopausaler Beschwerden, wie z.B. Hitzewallungen. Als Beispiel für ein SERM sei das kürzlich für die Indikation Osteoporose eingeführte Raloxifen genannt.

Estrogenrezeptor beta (ER β)

Kürzlich wurde der Estrogenrezeptor- β (ER β) als zweiter Subtyp des Estrogenrezeptors entdeckt (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93:5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365). Das Expressionsmuster von ER β unterscheidet sich von dem des ER α (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). So überwiegt ER β gegenüber ER α in der Rattenprostata, während in Rattenuterus ER α gegenüber ER β überwiegt. Im Gehirn wurden Areale identifiziert, in denen jeweils nur einer der beiden ER-Subtypen exprimiert wird (Shugrue et al. (1996), Steroids 61: 678-681; Li et al. (1997), Neuroendocrinology 66:63-67). ER β wird u.a. in Arealen exprimiert, denen Bedeutung für kognitive Prozesse und „Stimmung“ zugewiesen wird (Shugrue et al. 1997, J Comparative Neurology 388:507-525).

Weitere Organsysteme mit vergleichsweise hoher ER β -Expression umfassen den Knochen (Onoe Y et al., 1997, Endocrinology 138:4509-4512), das Gefäßsystem (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187-191), den Urogenitaltrakt (Kuiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863-870), den Gastrointestinaltrakt (Campbell-Thompson 1997, BBRC 240: 478-483), sowie die Testis (Mosselmann S et al. 1996 Febs Lett 392 49-53) einschließlich der Spermatiden (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). Die Gewebeverteilung legt nahe, daß Estrogene über ER β Organfunktionen regulieren. Daß ER β in dieser Hinsicht funktionell ist, ergibt sich auch durch Untersuchungen an ER α - (ERKO) bzw. ER β - (βERKO)-Knockout-Mäusen: Ovarioktomie bewirkt Knochenmasseverlust in ERKO-Mäusen, der durch Estrogensubstitution aufgehoben werden kann (Kimbrough et al. 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Ebenso hemmt Estradiol in Blutgefäßen weiblicher ERKO-Mäuse die Gefäßmedia- und Glattmuskelzellproliferation (Iafrati MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Diese protektiven Wirkungen von Estradiol erfolgen in der ERKO-Maus vermutlich über ER β .

Beobachtungen an βERKO-Mäusen liefern einen Hinweis auf eine Funktion von ER β in Prostata und Blase: bei älteren männlichen Mäusen treten Symptome von Prostata- und Blasenhyperplasie auf (Krege JH et al. 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682). Außerdem weisen weibliche (Lubahn DB et al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90:11162-11166) und männliche ERKO-Mäuse (Hess RA et al. 1997, Nature 390: 509-512) sowie weibliche βERKO-Mäuse (Krege JH, 1998) Fertilitätsstörungen auf. Hierdurch wird die wichtige

Funktion von Estrogenen hinsichtlich Aufrechterhaltung von Testis- und Ovarfunktion sowie Fertilität belegt.

Westerlind et al., 1998, beschreiben eine differentielle Wirkung von 16α -Hydroxyestron auf den Knochen einerseits und Reproduktionsorgane der weiblichen Ratte andererseits (Westerlind et al. 1998, J Bone and Mineral Res 13: 1023-1031).

Eigene Untersuchungen ergaben, daß 16α -Hydroxyestron 3-fach besser an den humanen Estrogenrezeptor β (ER β), als an den humanen Estrogenrezeptor α (ER α) bindet. Der RBA-Wert der Substanz am Rattenprostataestrogenrezeptor ist 5-fach besser als der RBA-Wert der Substanz am Rattenuterusestrogenrezeptor. Die von Westerlind beschriebene Dissoziation der Substanz ist nach eigenen Erkenntnissen auf ihre Präferenz für ER β im Vergleich zu ER α zurückzuführen.

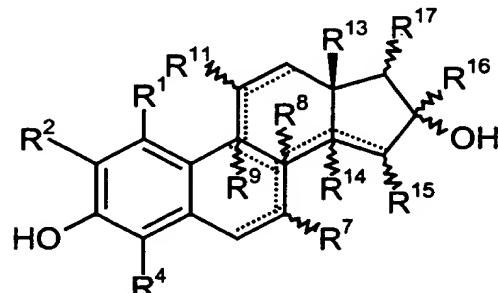
Eine selektive Estrogenwirkung auf bestimmte Zielorgane könnte aufgrund der unterschiedlichen Gewebe- bzw. Organverteilungsverteilung der beiden Subtypen des ERs durch subtypspezifische Liganden erreicht werden. Substanzen mit Präferenz für ER β verglichen mit ER α im in vitro Rezeptorbindungstest wurden von Kuiper et al. beschrieben (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). Eine selektive Wirkung von subtypspezifischen Liganden des Estrogenrezeptors auf estrogensensitive Parameter in vivo wurde bisher nicht gezeigt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, Verbindungen bereitzustellen, die in vitro eine Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die in vivo eine Dissoziation hinsichtlich Knochen- im Vergleich zur Uteruswirkung aufweisen. Die Verbindungen sollen in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo eine mehrfach höhere Potenz hinsichtlich Protektion gegen hormondefizienz-bedingten Knochenmasseverlust im Vergleich zur uterusstimulierenden Wirkung aufweisen.

Im weiteren Sinne soll durch die vorliegende Erfindung eine Struktur-Wirkungsbeziehung zur Verfügung gestellt werden, die den Zugang zu Verbindungen gestattet, die das oben

formulierte pharmakologische Profil, bessere estrogene Wirkung am Knochen als am Uterus, besitzen.

Erfnungsgemäß gelöst wird die vorstehende Aufgabe durch die Bereitstellung der 16α - und 16β -Hydroxy- $\text{estr}-1,3,5(10)$ -triene der allgemeinen Formel I



(I)

worin die Reste R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R^1 ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R^2 ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R^4 ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R^7 ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

- R⁸ ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α- oder β-ständige Cyanogruppe;
- R⁹ ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R¹³ eine β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- und entweder
- R¹⁴ eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom
- und
- R¹⁵ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15‘} (R^{15‘} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R^{14} und R^{15} gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte
 $14\alpha,15\alpha$ -Methylen- oder $14\beta,15\beta$ -Methylengruppe;

R^{16} eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte,
gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10
Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine
Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R^{17} ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder
verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig
fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine
Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder
mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~ die Anordnung des jeweiligen
Substituenten in der Position α oder β

bedeuten,

zur Behandlung estrogendefizienz-bedingter Krankheiten und Zustände.

Gemäß einer Variante der Erfindung werden vorzugsweise Verbindungen der allgemeinen
Formel I verwendet,

worin die Reste R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

R^1 ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe,
eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

R^2 ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein
Wasserstoffatom;

- R⁴ ein Fluoratom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder *i*-Propylgruppe, eine α oder β -ständige Trifluormethylgruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxylgruppe, ein α - oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige Methylgruppe, eine α -oder β -ständige Methoxygruppe, ein α -oder β -ständiger Phenyl- oder 3-Methylthien-2-yl-rest oder ein Wasserstoffatom;
- R¹³ eine β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- und entweder
- R¹⁴ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom oder eine α -oder β -ständige Methylgruppe und
- R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom
- oder
- R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine $14\alpha,15\alpha$ -Methylen- oder $14\beta,15\beta$ -Methylengruppe;
- R¹⁶ eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Propinyl- oder Trifluormethylgruppe;
- R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine Methylgruppe, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine zusätzliche Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11

bedeuten.

Neben der vorstehenden Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I betrifft die Erfindung auch die Verbindungen der allgemeinen Formel I' selbst. Das sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen der Verbindungen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 α -diol sowie Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 β -diol. Diese zuletzt genannten Verbindungen sind bereits bekannt; eine selektive estrogene Wirkung und ihre Verwendung im Sinne vorliegender Erfindung ist bisher aber nicht beschrieben.

16 α -Hydroxy-17-Methylen-Estrogene wurden als antientzündlich wirksame und für die Therapie von immunologischen Erkrankungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen, geeignete Verbindungen beschrieben (WO 97/08188).

Eine differenzierte Wirkung von 16 α -Hydroxyestron wurde bereits von Westerling et al. beschrieben, s.o., nicht aber eine differenzierte Wirkung zwischen den Hirnfunktionen und dem Gefäßsystem einerseits und auf den Uterus andererseits.

3,16 α -Dihydroxy-Estratrien wurde bereits von Stack und Gorski als „kurzzeitig wirkendes Estrogen“ beschrieben (Stack, Gorski 1985).

Über eine Verwendung dieser zuletzt genannten Verbindung als selektives Estrogen ist bisher nichts bekannt.

In den Verbindungen der allgemeinen Formeln I und I' sowie in den nachstehend beschriebenen Teilstrukturen II und II' kann für ein Halogenatom immer ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom stehen; ein Fluoratom ist jeweils bevorzugt.

Die Alkoxygruppen in den Verbindungen der allgemeinen Formeln I und I' sowie in den nachstehend beschriebenen Teilstrukturen II und II' können jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy- Propoxy- Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Als Vertreter für die Alkylthiogruppen seien beispielsweise die Methylthio-, Ethylthio- und Trifluormethylthiogruppe genannt.

Beim einem Arylrest handelt es sich im Sinne der vorliegenden Erfindung um einen Phenyl-, 1- oder 2-Naphthylrest; der Phenylrest ist bevorzugt.

Wenn nicht ausdrücklich erwähnt, schließt Aryl immer auch einen Heteroarylrest mit ein. Beispiele für einen Heteroarylrest sind der 2-, 3- oder 4-Pyridinyl-, der 2- oder 3-Furyl-, der 2- oder 3-Thienyl-, der 2- oder 3-Pyrrolyl, der 2-, 4- oder 5-Imidazolyl-, der Pyrazinyl-, der 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl- oder 3- oder 4-Pyridazinylrest.

Als Substituenten für einen Aryl- oder Heteroarylrest seien zum Beispiel ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C₁₋₈-alkyl)- oder Di(C₁₋₈-alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di(aralkyl)amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, erwähnt.

Als Vertreter für gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl zu nennen; Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl sind bevorzugt.

Die Alkylgruppen können teilweise oder vollständig fluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen oder C₁-C₄-Alkoxygruppen.

Als perfluorierte Alkylgruppen seien beispielsweise Trifluormethy-, Pentafluorethyl und Nonafluorbutyl genannt. Vertreter der teilweise fluorierten Alkylgruppen sind zum Beispiel 2,2,2-Trifluorethyl, 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl, 9,9,9,8,8,7,7,6,6- Nonafluorhexyl etc..

Für die halogensubstituierte 14,15-Methylengruppe kann Monochlormethylen, Monofluormethylen oder Difluormethylen stehen.

Weitere Varianten der Erfindung sehen eine oder mehrere konjugierte Doppelbindungen in den Ringen B, C und D des Estratrien-Gerüsts vor:

Eine Doppelbindung zwischen den C-Atomen 6 und 7 oder zwischen den C-Atomen 7 und 8 oder zwischen den C-Atomen 8 und 9 oder zwischen den C-Atomen 9 und 11 oder zwischen den C-Atomen 8 und 14 oder zwischen den C-Atomen 14 und 15 oder Doppelbindungen zwischen den C-Atomen 6 und 7 sowie den C-Atomen 8 und 9 oder zwischen den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 11 und 12 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9, den C-Atomen 11 und 12 sowie den C-Atomen 14 und 15.


Eine oder beide Hydroxylgruppen an den C-Atomen 3 und 16 können mit einer aliphatischen, gerad- oder verzweigtkettigen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₁₄-Mono- oder Polycarbonsäure oder einer aromatischen Carbonsäure oder mit einer α- oder β-Aminosäure verestert sein.

Als derartige Carbonsäuren zur Veresterung kommen beispielsweise in Betracht:

Monocarbonsäuren: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Pivalinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Acrylsäure, Propiolsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Isocrotonsäure, Ölsäure, Elaidinsäure.
Dicarbonsäuren: Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Korksäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Muconsäure, Citraconsäure, Mesaconsäure.

Aromatische Carbonsäuren: Benzoësäure, Phthalsäure, Isophthalsäure, Terephthalsäure, Naphthoësäure, o-, m- und p-Toluylsäure, Hydratropasäure, Atropasäure, Zimtsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure.

Als Aminosäuren kommen die dem Fachmann hinlänglich bekannten Vertreter dieser Substanzklasse in Frage, beispielsweise Alanin, β-Alanin, Arginin, Cystein, Cystin, Glycin, Histidin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Prolin etc..

Die 16-Oxy-funktion in den erfindungsgemäßen Verbindungen und in den nachstehend beschriebenen Strukturteilen kann sowohl in der α- als auch in der β-Position stehen.

Eine Variante der Erfindung sieht vor, daß in den Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie in den Strukturteilen der Formel II'

R⁷ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung bedeutet in den Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie in den Strukturteilen der Formel II'

R¹¹ eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

Eine weitere Ausgestaltung für die Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie die Strukturteile der Formel II' sieht vor, daß

R¹⁵ ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR¹⁵' (R¹⁵' = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16}$ und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

In einer anderen Variante der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II' bedeuten

- R^7 ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie
- R^{11} eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

$R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom.

In einer anderen Variante der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II' stehen für

- R^7 ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6

Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie für

- R¹⁵ ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15‘} (R^{15‘} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und für

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I‘ sowie der Strukturteile der Formel II‘ stehen für

- R¹¹ eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie für

- R¹⁵ ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15‘} (R^{15‘} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und für

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

Es besteht auch die Ausgestaltungsform der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II', worin

- R⁷ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest,

- R¹¹ eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

- R¹⁵ ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

In den vorstehend angeführten Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie der Teilstrukturen der allgemeinen Formel II' stehen vorzugsweise für

- R⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder *i*-Propylgruppe, eine α oder β -ständige Trifluormethylgruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxylgruppe, ein α - oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige Methylgruppe, eine α -oder β -ständige Methoxygruppe, ein α -oder β -ständiger Phenyl- oder 3-Methylthien-2-yl-rest oder ein Wasserstoffatom und
- R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind die nachstehenden Verbindungen

14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 14 β ,15 β -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 14 β , 15 β -Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
 Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
 7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
 17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol.

14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β ,15 β -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β , 15 β -Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -i-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -i-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -i-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -i-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Trifluormethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Pentafluorethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 α ,15 α -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,

18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol.
14 α ,15 α -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β , 15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -i-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -i-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

- 15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

und von diesen wiederum insbesondere die Verbindungen

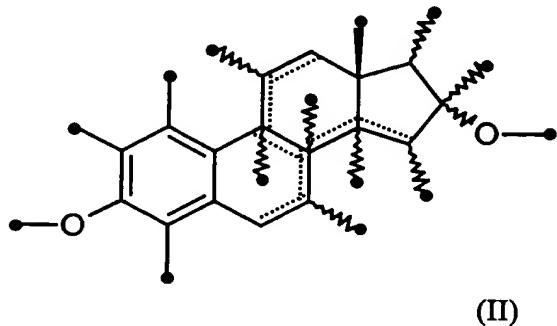
7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,

7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

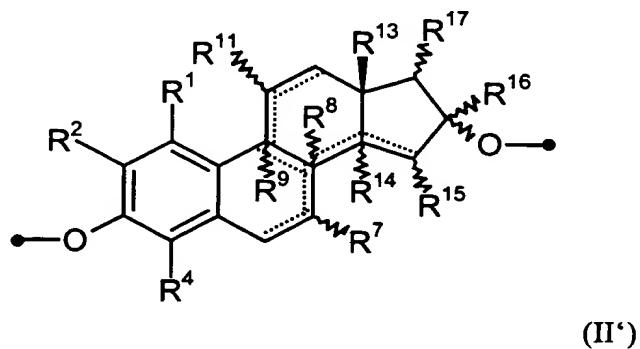
Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung des Strukturteils der Formel II



als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

Die möglichen Substituenten an den Kohlenstoffatomen 7, 8, 9 11, 13, 14, 15 und 17 können jeweils in der α - oder β -Position stehen. Die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D stehen für eine oder mehrere mögliche Doppelbindungen zwischen den entsprechenden Kohlenstoffatomen.

Vorzugsweise betrifft die vorliegende Erfindung solche Strukturteile der allgemeinen Formel II'



worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹: ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R²: ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁴: ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷: ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸: ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α- oder β-ständige Cyanogruppe;
- R⁹: ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹: eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder

ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R^{13'} eine β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

R^{14'} eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom

und

R^{15'} ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R^{14'} und R^{15'} gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14α,15α-Methylen- oder 14β,15β-Methylengruppe;

R^{16'} eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom;

R^{17'} ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ---- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten.

In der vorliegenden Patentanmeldung werden neuartige Strukturen für selektive Estrogene beschrieben, die in vitro Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die in vivo eine Dissoziation hinsichtlich Knochen im Vergleich zu Uteruswirkung aufweisen: über einen breiten Dosisbereich wirken die Substanzen knochenprotektiv ohne den Uterus zu stimulieren. Im gleichen Dosisbereich ist ihre Leberwirkung gering. Die Substanzen üben außerdem estrogenartige Wirkung auf das Gefäßsystem und Gehirnfunktionen aus.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren davon) enthalten und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die nachstehenden Indikationen.

Die Verbindungen können, sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe, für die folgenden Indikationen eingesetzt werden.

Die im vorliegenden Patent beschriebenen neuartigen selektiven Estrogene können als Einzelkomponente in pharmazeutischen Zubereitungen oder in Kombination insbesondere mit Antiestrogenen oder Gestagenen eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist die Kombination der selektiven Estrogene mit ER α -selektiven Antiestrogenen, oder mit Antiestrogenen, die peripherselektiv wirksam sind, d.h. die die Bluthirnschranke nicht passieren.

Die Substanzen und die sie enthaltenden Pharmaka sind besonders geeignet für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden insbesondere Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie, hormondefizienzbedingte Gemütserkrankungen. Ebenso sind die Substanzen für die Hormonsubstitution und die Therapie von hormondefizienz bedingten Beschwerden bei

chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion geeignet. Hierzu gehört auch die Vorbeugung gegen den Knochenmasseverlust bei postmenopausalen Frauen, bei hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH-Agonisten oder -Antagonisten behandelt wurden.

Die Verbindungen sind auch zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d.h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatz-Therapie (HRT), und zwar sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung, weiterhin zur Behandlung der mit einer Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden sowie zur Behandlung der Akne geeignet.

Die Substanzen sind außerdem zur Prophylaxe gegen hormondefizienzbedingten Knochenmasseverlust und Osteoporose, zur Vorbeugung gegen Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose, zur Hemmung der Proliferation der arteriellen Glattmuskelzellen, zur Behandlung des primären pulmonaren Bluthochdrucks und zur Vorbeugung gegen hormondefizienzbedingte neurodegenerative Erkrankungen, wie Alzheimersche Krankheit, sowie hormondefizienzbedingte Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit, einsetzbar.

Weiterhin sind die Substanzen zur Behandlung von entzündlichen und Erkrankungen des Immunsystems, insbesondere Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis, einsetzbar.

Außerdem können die Verbindungen zur Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen und prostaticher Erkrankungen Verwendung finden..

Die Verbindungen können auch in Kombination mit dem natürlichen Vitamin D3 oder mit Calcitriol-Analoga für den Knochenaufbau oder als unterstützende Therapie zu Therapien, welche einen Knochenmassenverlust verursachen (beispielsweise eine Therapie mit Glucocorticoiden, Chemotherapie) eingesetzt werden.

Schließlich können die Verbindungen der allgemeinen Formel I in Verbindung mit Progesteronrezeptor-Antagonisten verwendet werden, und zwar insbesondere zur Verwendung in der Hormonersatz-Therapie und zur Behandlung gynäkologischer Störungen.

Ein therapeutisches Produkt, enthaltend ein Estrogen und ein reines Antiestrogen für gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Anwendung für die selektive Estrogentherapie perimenopausaler oder postmenopausaler Zustände ist bereits in der EP-A 0 346 014 beschrieben.

Die zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 µg/kg - 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,04 µg/kg - 1 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen.

Beim Menschen entspricht dies einer Dosis von 0,8 µg bis 800 mg, vorzugsweise 3,2 µg bis 80 mg, täglich.

Eine Dosiseinheit enthält erfindungsgemäß 1,6 µg bis 200 mg einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Säureadditionssalze sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Säureadditionssalze, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche infrage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.: Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1971.

Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden.

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees usw. infrage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten.

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsamenöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Für die Herstellung von mit aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I beladenen Intravaginal- (z.B. Vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z.B. Pessare, Spiralen, IUSs, Mirena®) für die lokale Verabreichung eignen sich verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylenvinylacetat, Polyethylen oder Polypropylen.

Um eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinclathrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten von diesen umgesetzt (PCT/EP95/02656).

Erfnungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch mit Liposomen verkapselt werden.

Methodik

Estrogenrezeptorbindungsstudien

Die Bindungsaffinität der neuen selektiven Estrogene wurde in Kompositionsexperimenten unter Verwendung von ^3H -Estradiol als Ligand an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus getestet. Die Präparation des Prostatacytosols und der Estrogenrezeptortest mit dem Prostatacytosol wurde, wie von Testas et al. (1981) beschrieben, durchgeführt (Testas J. et al., 1981, *Endocrinology* 109: 1287-1289).

Die Präparation von Rattenuteruscytosol, sowie der Rezeptortest mit dem ER-haltigen Cytosol wurden prinzipiell durchgeführt wie von Stack und Gorski, 1985, beschrieben (Stack, Gorski 1985, *Endocrinology* 117, 2024-2032) mit einigen Modifikationen wie bei Fuhrmann et al. (1995) beschrieben (Fuhrmann U. et al. 1995, *Contraception* 51: 45-52).

Die im vorliegenden Patent beschriebenen Substanzen weisen höhere Bindungsaffinität zu Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als zu Estrogenrezeptor aus Rattenuterus auf. Dabei wird davon ausgegangen, daß $\text{ER}\beta$ gegenüber $\text{ER}\alpha$ in der Rattenprostata, in Rattenuterus $\text{ER}\alpha$ gegenüber $\text{ER}\beta$ überwiegt. Tabelle 1 zeigt, daß das Verhältnis der Bindung an Prostata- und Uterusrezeptor qualitativ mit dem Quotient der relativen Bindungsaffinität (RBA) an humanen $\text{ER}\beta$ und $\text{ER}\alpha$ von Ratte (nach Kuiper et al. (1996), *Endocrinology* 138: 863-870) übereinstimmt (Tabelle 1).

Eigene Untersuchungen mit humanen Estrogenrezeptoren α und β , die mittels des Baculovirus/SF-9 - Expressionssystem produziert wurden, untermauern die Übereinstimmung des Verhältnisses 'RBA Prostata-ER/RBA Uterus-ER' mit dem Quotient 'RBA $\text{ER}\beta$ /RBA $\text{ER}\alpha$ ' (Tabelle 2).

Weiterhin wurde die Prädiktivität des 'Prostata-ER versus Uterus-ER-Testsystems' hinsichtlich gewebeselektiver Wirkung durch in vivo Untersuchungen bestätigt. Substanzen mit Präferenz für Prostata-ER sind in vivo hinsichtlich Knochen- und Uteruswirkung zugunsten der Wirkung am Knochen dissoziiert.

Knochenuntersuchungen

3 Monate alte weibliche Ratten werden ovarektomiert und unmittelbar nach der Operation 28 Tage lang 1mal täglich mit der Testverbindung behandelt. Die Applikation erfolgt subcutan in Arachisöl/Ethanol. Die Tiere werden am Tag nach der letzten Applikation getötet und Tibia sowie die Uteri entnommen. Die Uteri werden gewogen, fixiert und für histologische Untersuchungen aufgearbeitet. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgt ex vivo an präparierten Langknochen mittels pQCT (Quantitative Computertomographie). Die Messungen werden im Abstand von 4 - 6 mm vom Gelenkkopf der proximalen Tibia durchgeführt.

Durch die Ovarektomie vermindert sich die Dichte des trabekulären Knochens im gemessenen Bereich von ca. $400 \text{ mg Ca}^{2+}/\text{cm}^3$ auf ca. $300 \text{ mg Ca}^{2+}/\text{cm}^3$. Durch die Behandlung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß vorliegender Erfindung wird der Abbau der Knochendichte verhindert bzw. gehemmt. Gemessen wurde die Knochendichte an der proximalen Tibia.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse für die erfindungsgemäß zu verwendende Verbindung Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. In Übereinstimmung mit der höheren Bindungsaffinität zum ER β als zum ER α [ER β (RBA) / ER α (RBA) = 6] zeigt sie eine höhere Bindungsaffinität am Estrogenrezeptor aus Rattenprostata [ER(RBA) = 50] als am Estrogenrezeptor aus Rattenuterus [ER(RBA) = 9]. In vivo spiegelt sich dies in den stark unterschiedlichen Mengen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol wider, die eine 50%ige Knochenprotektion [$3\mu\text{g}/\text{Tier}$] bzw. eine 50%ige Uterusstimulation [$30\mu\text{g}/\text{Tier}$] bewirken, bezogen auf den Knochenmasseverlust, der in ovarektomierten, unbehandelten weiblichen Ratten 28 Tage nach der Ovarektomie im Unterschied zu sham-operierten, intakten Tieren meßbar ist.

Die Gefäßwirkung der erfindungsgemäßen Estrogene wird im Modell der ApoE-Knockout-Maus, wie von R. Elhage et al., 1997, beschrieben, ermittelt (Elhage R. et al. 1997, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 17: 2679-2684).

Zum Nachweis der Wirkung von Estrogenen auf die Gehirnfunktion wird die Oxytozinrezeptor mRNA-Expression als Surrogatparameter verwendet (Hrabovszky E et al. 1998, Endocrinology 1339: 2600-2604). Ovariektomierte Ratten werden über 7 Tage mit der Testsubstanz oder Vehikel behandelt (Applikation: subkutan oder oral, 6-mal täglich). Am Tag 7 nach der ersten Applikation werden die Tiere dekapitiert, das Uterusgewicht wird

bestimmt und der Oxytozinrezeptor mRNA Spiegel wird mittels *in situ* Hybridisierung an geeigneten Gehirnschnitten untersucht. Es werden die ED₅₀-Werte hinsichtlich Stimulierung von Utersuswachstum und Induktion der Oxytozinrezeptor mRNA bestimmt.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, d.h. modifizierten/substituierten Derivaten der Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -diole, finden vor allem zwei generell anwendbare Synthesestrategien Verwendung.

Einerseits lassen sich insbesondere 3,16-geschützte Abkömmlinge der Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -diole, gegebenenfalls aber auch die freien Diole, für Modifikationen an einzelnen Positionen des Gerüstes einsetzen.

Die Synthese von 11-Nitratestern stellt ein typisches Beispiel dar. Ausgangspunkt bildet das bekannte Diacetat von Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (J. Biol. Chem. 1955, 213, 343), das nach einer Methode von Sykes et al. (Tetrahedron Letters 1971, 3393) zunächst in den Positionen C(9), C(11) oxidiert wird. Die reduktive Entfernung der benzylyischen C(9)-Hydroxylgruppe liefert bereits den als Diacetat geschützten 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,11 β ,16 β -triol. Aus einer Inversion der C(16)-Hydroxylgruppe resultiert dann nach Verseifung der epimere 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Das soeben skizzierte Syntheseschema ist aber auch in der Umkehr zu durchlaufen, wenn man das Diacetat des Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diols als Ausgangspunkt wählt. Auf diese Weise ergibt sich der 11-Nitratester in der 16 α -Hydroxyreihe zuerst. Weitere Verbindungen, die aus Zwischenprodukten resultieren, wie z.B. die 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,9,11 β -16 ξ -tetraol werden nach Abspaltung der Schutzgruppen an C(3), C(16) ebenfalls gewonnen.

Andererseits bieten entsprechend modifizierte Estronanaloga, die in großer Zahl auf bekannten Wegen (charakteristische aber nicht einschränkende Syntheseverfahren, die zur Schaffung repräsentativer Substitutionsmuster am Estronerüst, auch in Kombination zu mehreren Substituenten, nützlich sind, finden sich etwa in: C(1) J. Chem. Soc. (C)1968, 2915; C(7) Steroids 54, 1989, 71; C(8 α) Tetrahedron Letters 1991, 743; C(8 β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; Tetrahedron 1969, 25, 4011; J. Org. Chem. 1970, 35, 468; C(11) J. Steroid Biochem. 31, 1988, 549; C(9) J. Chem. Soc. Perk. 1 1973, 2095; C(15) J. Chem. Soc. Perk. 1

1996, 1269.) erhalten werden können, durch Transposition der Sauerstofffunktionalität (Z. Chem. 1970, 221) von C(17) nach C(16) einen flexiblen Zugang zu den erfindungsgemäßen Verbindungen. Aber auch neuartige Derivate des Estrons sind hierzu geeignet.

Für den Fall des C(3)-Methylethers von 8α -Estra-1,3,5(10)-trien-17-on (Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 561) wird eine ausführliche exemplarische Beschreibung angegeben. Nach Überführung des Ketons in ein Arylsulfonylhydrazone, im einfachsten Falle durch Umsetzung mit Phenylsulfonylhydrazid, erfolgt in einer Abbaureaktion die Bildung des C(16)-C(17) Olefins (Z. Chem. 1970, 10, 221-2; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973-81), an das in regio/stereokontrollierter Weise Hypobromid angelagert wird. Reduktive Dehalogenierung und Entfernung der Schutzgruppe an C(3) ergeben den 16β -Alkohol, der nach bekannten Methoden in das 16α -Epimer überführt werden kann.

Eine weitere Variante für die Einführung der Hydroxylgruppe an C-Atom 16 besteht in der Hydroborierung der 16(17)-Doppelbindung mit sterisch anspruchsvollen Boranen. Von dieser Reaktion ist bekannt, daß sie zu 16-oxygenierten Produkten führt (Indian J. Chem. 1971, 9, 287-8). Dementsprechend ergibt die Umsetzung von 3-Methoxyestra-1,3,5(10),16-tetraen und 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan nach der Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid 16α -Hydroxyestratriene. In untergeordnetem Maße werden bei dieser Reaktion die epimeren 16β -Hydroxysteroide gebildet. Nach der Spaltung der 3-Methoxygruppe werden Estra-1,3,5(10)-3,16 α -diole erhalten. Durch Inversion der Konfiguration an C-Atom 16, z. B. durch Mitsunobu-Reaktion (Synthesis 1980, 1), werden wiederum die 16β -Hydroxyestratriene erhalten.

Die breite Anwendbarkeit der soeben skizzierten Synthesewege wird an weiteren Beispielen, so etwa für 3-Methoxy- 7α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on (Helv. Chim. Acta 1967, 281) oder 1,3-Dimethoxy-1,3,5(10)-trien-17-on (J. Org. Chem. 1967, 32, 4078) demonstriert.

Die Herstellung der zentralen C(16)-C(17) olefinischen Zwischenstufen ist nicht auf die Arylsulfonylhydrazone-Methode beschränkt. Für den Fall, daß Substituenten am Steroidgerüst mit den basischen Reaktionsbedingungen der Olefinierung nicht verträglich sind, kommen andere Verfahren, insbesondere die Überführung der C(17) Ketone in Vinyljodide (Tetrahedron 1988, 147) oder Enoltriflate (Tetrahedron Letters 1984, 4821) und deren nachfolgende Reduktion als Alternative infrage.

Wählt man einen Syntheseweg über C(16)-Keto-Derivate, die anschließend in die C(16)b- bzw. durch Inversion in die C(16)a-Alkohole überführt werden, so stehen auch die Möglichkeiten zur C(17)- → C(16)-Ketotransposition zur Auswahl. Für ein konkretes Beispiel sei auf J. Chem. Soc. Perk. 1, 1976, 1350 verwiesen.

Die Einführung von Fluoratomen an den Kohlenstoffatomen 15 und 17 der erfundungsgemäßen 16-Hydroxyestratriene ist durch Hydroborierung von 15-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenen bzw. 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenen mit sterisch anspruchsvollen Boranen und Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid möglich. Die Synthese von 15-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenen kann beispielsweise aus 15-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-onen erfolgen. Zunächst muß die sekundäre Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 15 durch ein Fluoratom substituiert werden. Dazu wird beispielsweise das nach US-PS 3375174 zugängliche 15 α -Hydroxyestron mit bekannten Verfahren in 15 β -Fluorestron überführt, indem man mit Diethylaminoschweifeltrifluorid umsetzt oder das entsprechende 15 α -Mesylat mit Tetra-n-butylammoniumfluorid zur Reaktion bringt (J. Chem. Res.(M) 1979, 4728-55). Die so zugänglichen 15 β -Fluorestra-1,3,5(10)-trien-17-one werden in Tosylhydrazone überführt. Die Bamford-Stevens-Reaktion der 15-fluorierten Tosylhydrazone ergibt die zur Einführung der 16-Hydroxylgruppe benötigten 15-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraene. Die zur Synthese von 17-fluorierten 16-Hydroxyestratriinen notwendigen 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraene sind nach etablierten Verfahren zugänglich. Entsprechende Ketone lassen sich durch Reaktion mit Schwefeltetrafluorid (J. Org. Chem. 1971, 36, 818-20) oder Dialkylaminoschweifeltrifluoriden, wie Diethylaminoschweifeltrifluorid (US-PS 3976691), in geminale Difluoride überführen. Aus diesen geminalen Difluoriden kann durch Erhitzen mit Aluminiumoxid in einem inerten Lösungsmittel gemäß US-PS 3413321 Fluorwasserstoff eliminiert werden, wobei Fluorolefine erhalten werden. Derartige Fluorolefine sind außerdem direkt aus Ketonen erhältlich, wenn diese mit Diethylaminoschweifeltrifluorid in polaren Lösungsmitteln unter Zusatz von starken Säuren, z. B. rauchende Schwefelsäure, zur Reaktion gebracht werden (US-PS 4212815). Das in der US-PS 3413321 beschriebene 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol kann nach der Umsetzung mit einem sterisch anspruchsvollen Boran und nachfolgender Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid in ein 17 β -Fluorestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -ol überführt werden.

Als weitere Modifikation kann die Einführung von Doppelbindungen nützlich sein. Neben ihrer pharmakologischen Bedeutung als selektive Estrogene im Sinne vorliegender Erfindung stellen diese ungesättigten Derivate wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese neuartiger 16-Hydroxyestra-1,3,5(10)-triene dar. Nachfolgend ist die Vorgehensweise zur Einführung einer 9(11)-Doppelbindung erläutert: A-Ring-aromatische Steroide werden durch Dimethyldioxiran in die 9 α -Hydroxysteroide überführt; deren Dehydratisierung führt zu Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenen (Tetrahedron 1994, 50, 10709-20). Durch Einwirkung von *in-situ*-erzeugtem Dimethyldioxiran auf 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diylacetat kann die entsprechende 9 α -Hydroxyverbindung hergestellt werden. Die Dehydratisierung dieses tertiären Alkoholes führt zu 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylacetat. Nach der Verseifung erhält man 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden wie in den Beispielen beschrieben hergestellt. Durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung homologer Reagenzien zu den in den Beispielen beschriebenen Reagenzien lassen sich weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

Veretherung und/oder Veresterung freier Hydroxygruppen erfolgt nach dem Fachmann gängigen Methoden.

Beispiel 1

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazone

Eine Suspension von 5,68 g (20 mmol) 3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-on und 4,30 g (25 mmol) Benzolsulfonsäurehydrazid in 70 ml Ethanol versetzt man mit 3 Tropfen konzentrierter Salzsäure und läßt anschließend bei 80-90 °C Badtemperatur drei Stunden unter kräftigem Rühren reagieren. Nach Abkühlen der Reaktionslösung saugt man das ausgefallene Produkt ab, wäscht mit wenig kaltem Ethanol nach und trocknet das Hydrazone im Vakuum. Man erhält 8,10 g (92 %) Produkt, das bei 183-185 °C schmilzt.

3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen

Eine Suspension von 8,10 g (18,5 mmol) des oben beschriebenen Hydrazons in 140 ml trockenem Ether kühlt man im Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluß (Argonatmosphäre) auf 0 °C ab und versetzt tropfenweise mit 36 ml Methylolithium (57 mmol) in Ether. Nach erfolgter Zugabe entfernt man das Kältebad und röhrt noch 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0 °C und versetzt unter kräftigem Rühren vorsichtig mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (30 ml). Diese Mischung wird mit Essigester versetzt, die organische Phase mit Wasser/Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan/Essigester, 95:5). Man erhält 3,60 g (72 %) Produkt.

17 α -Brom-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Man bringt 3,40 g (12,67 mmol) des Olefins in 75 ml Dimethylsulfoxid in Lösung, versetzt anschließend mit 5 ml Wasser und gibt unter kräftigem Rühren 2,80 g N-Bromsuccinimid (15,75 mmol) in einer Portion zu. Zur Aufarbeitung nach 4,5 Stunden Reaktion bei Raumtemperatur gießt man die Reaktionslösung auf Wasser, extrahiert mit Essigester (300 ml), wäscht

die organische Phase zunächst mit Wasser, dann mit Sole und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Toluol/Aceton, 9:1), Ausbeute 3,50 g (75%) als Öl.

3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Eine Lösung von 3,50 g (9,60 mmol) 17 α -Brom-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol, 3,50 g (12,03 mmol) Tributylzinnhydrid und 50 mg Azobisisobutyronitril in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran erhitzt man unter Rühren in einer Argonatmosphäre 2 Stunden lang am Rückfluß. Zur Aufarbeitung läßt man abkühlen, engt am Rotavapor im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in Essigester (300 ml) auf. Nach Waschen der organischen Phase mit wässriger Salzsäure, Wasser und Sole wird über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Essigester, 9:1), Ausbeute 2,70 g (98 %).

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (1)

Eine Lösung von 1,10 g (3,80 mmol) des Methylethers in 35 ml Diisobutylaluminium/Toluol (1,2 molare Lösung) wird unter einer Argonatmosphäre bei Ausschluß von Feuchtigkeit 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlte man das Reaktionsgemisch im Eisbad ab und versetzte unter Rühren vorsichtig mit Essigester/Wasser. Den entstehenden Niederschlag trennt man durch Filtration ab, wäscht gründlich mit Essigester nach und konzentriert die organische Phase im Vakuum. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 679 mg (65 %), Schmelzpunkt 181-182 °C, Drehwert $[\alpha]_D +13,6^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 2

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Zu einer Mischung aus 1,50 g (5,24 mmol) 3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol, 2,06 g (7,85 mmol) Triphenylphosphin und 0,3 ml Ameisensäure in 10 ml Toluol tropft man unter Rühren 1,22 ml (7,85 mmol) Azodicarbonsäurediethylester gelöst in 2 ml Toluol langsam zu. Anschließend lässt man zwei Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Zur Aufarbeitung nimmt man in Essigester (300 ml) auf, wäscht die organische Phase mit Wasser/Sole und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan/ Aceton, Gradient bis 4:1). Man erhält 1,40 g 16 α -Formiat, das zur Verseifung in 50 ml 3 %iger methanolischer Kalilauge gelöst wird. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur versetzt man mit wässriger Salzsäure, nimmt in Essigester (300 ml) auf, wäscht die organische Phase mit Wasser/Sole und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/ Essigester, Gradient bis 7:3), Ausbeute 940 mg (63 %).

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Eine Lösung von 740 mg (2,58 mmol) Methylether in 25 ml Diisobutylaluminium/Toluol (1,2 molare Lösung) wird in einer Argonatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden am Rückfluß erhitzt (130 °C Badtemperatur). Anschließend kühlte man das Reaktionsgemisch im Eisbad ab und versetzte vorsichtig mit Essigester/Wasser. Den Niederschlag trennt man durch Filtration ab, wäscht gründlich mit Essigester nach und konzentriert die organische Phase im Vakuum. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 323 mg (46 %), Schmelzpunkt 239-240 °C, Drehwert $[\alpha]_D +19,8^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 3

7 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazone

Aus 4,70 g (15,75 mmol) 3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on ergaben sich 4,70 g (66 %) des entsprechenden Phenylsulfonylhydrazons, das beim Abkühlen der Reaktionsmischung auskristallisierte, Schmelzpunkt 167-170 °C.

3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10),16-tetraen

Aus der Olefinierung von 4,40 g (9,72 mmol) Phenylsulfonylhydrazone resultierten 2,35 g (85 %) Olefin, das aus Ethanol in weißen Schuppen nach Chromatografie an Kieselgel (Hexan/Essigester, 9:1) kristallisierte, Schmelzpunkt 114-116 °C.

17 α -Brom-3-methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Die Bromhydrinbildung mit 2,00 g (7,08 mmol) Olefin erbrachte 2,14 g (80 %) Addukt, Schmelzpunkt 145-146 °C (Ether/Pentan), unter Zersetzung.

3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Aus 1,94 g (5,12 mmol) Bromid wurden durch reduktive Dehalogenierung 1,40 g (91 %) Produkt, amorph, gewonnen.

7 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (3)

Die Spaltung von 1,40 g (4,66 mmol) Methylether lieferte 1,25 g (92 %) des Diols, dessen Schmelzpunkt bei 209-210 °C (Aceton/Hexan) lag, $[\alpha]_D +73,8^\circ$ (c 0,50, CH₃OH).

Beispiel 4

7 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (4)

Aus 0,74 g (2,58 mmol) 3,16 β -Diol konnten durch Epimerisierung/Verseifung an C(16) 0,434 g (59 %) des 16 α -Derivates erhalten werden, Schmelzpunkt 217-219 °C (Aceton/Hexan), $[\alpha]_D +84,4^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 5

1-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazone

3,14 g (10 mmol) 1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on ergaben nach der allgemeinen Vorschrift zur Hydrazonbildung 4,0 g (85 %) des 17-Benzolsulfonsäurehydrazons, das aus der ethanolischen Reaktionslösung auskristallisierte, Schmelzpunkt 200-202 °C.

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10),16-tetaen

Die Olefinierung von 4,0 g (8,54 mmol) Hydrazon resultierte in 1,96 g (76 %) Tetraen, das nach Chromatografie aus Ethanol umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 109-111 °C.

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Aus 1,50 g (5,03 mmol) des Olefins wurden durch Bromhydrin-Bildung und Dehalogenierung 0,872 g (55 %) des 16 β -Alkohols gewonnen.

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Die Inversion von 0,50 g (1,58 mmol) 16 β -Alkohol lieferte 0,46 g (92 %) des 16 α -Epimeren.

1-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (5)

0,25 g (0,79 mmol) 1,3-Dimethoxy-Derivat wurden zu 0,18 g (75 %) Methoxydiol monodemethyliert. Schmelzpunkt nach Verreiben in Toluol 90-93 °C.

Beispiel 6**1-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (6)**

Die Demethylierung von 0,35 g (1,11 mmol) Dimethoxy-Derivat in der 16 α -Reihe erbrachte 0,218 g (65 %) Monomethylether, Schmelzpunkt 240-242 °C (Aceton/Chloroform).

Beispiel 7**3,11 β ,16 β -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester****3,16 β -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien**

Man legt 8,00 g (29,4 mmol) Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol bei Raumtemperatur in 50 ml Pyridin vor, versetzt unter Röhren mit 10 ml Essigsäureanhydrid und läßt anschließend über Nacht reagieren. Zur Aufarbeitung trägt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser (3 l) ein, wobei das Reaktionsprodukt als Niederschlag ausfällt. Dieser wird auf einer Fritte gesammelt, gründlich mit dest. Wasser gewaschen, getrocknet und schließlich in Dichlor-methan (500 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird mit verdünnter Bicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der organische Rück-stand wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 8,40 g (80 %).

3,16 β -Diacetyloxy-9,11 β -dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester

Eine Suspension von 7,85 g (22,0 mmol) 3,16 β -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien in 200 ml wässriger Essigsäure (90 %ig) wird unter Röhren innerhalb von zehn Minuten portionsweise mit 60,31 g (110 mmol) Cerammonnitrat versetzt. Das steroidale Edukt geht im Verlauf der Reaktion in Lösung. Nach fünf Stunden gießt man die Reaktionslösung auf Eiswasser (6 l) und saugt den gelbrot-gefärbten Niederschlag ab, der anschließend an der Luft getrocknet wird. Das Rohprodukt wird dann in Essigester (600 ml) aufgenommen, die organische Phase mit Wasser/Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das rotbraun-gefärbte Roh-

produkt wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Essigester, 9:1), Ausbeute 5,10 g (53 %), Schmelzpunkt 173-175 °C (Aceton/Hexan).

3,16β-Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien-11β-ol-11-nitratester

Zu einer auf -15 °C gekühlten Lösung von 2,42 g (5,58 mmol) 3,16β-Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien-9,11β-diol-11-nitratester und 2,90 ml (18,31 mmol) Triethylsilan in 60 ml trockenem Dichlormethan tropft man unter Rühren 5,0 ml Bortrifluorid-Etherat. Man lässt zunächst eine Stunde bei -15 °C, dann noch eine weitere Stunde bei 0 °C reagieren bevor man die Reaktionsmischung in bicarbonathaltiges Eiswasser einröhrt. Das Produktgemisch wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan-/Essigester, Gradient bis 7:3). Ausbeute 1,58 g (68 %), Schmelzpunkt 188-190 °C (Aceton-/Hexan).

3,11β,16β-Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester (7)

1,31 g (3,14 mmol) des oben beschriebenen Diacetates werden in 60 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 20 ml methanolischer Kalilange (3 %ig) versetzt und in einer Schutzgasatmosphäre (Argon) vier Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 500 µl Essigsäure, verdünnt mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird aus Dichlormethan umkristallisiert, Ausbeute 874 mg (83 %), Schmelzpunkt 170-171 °C, unter Zersetzung. $[\alpha]_D +68,9^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 8

3,11β,16α-Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester (8)

Zu einer Lösung von 820 mg (2,46 mmol) 3,16β-Diol in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man 2,26 g (8,62 mmol) Triphenylphosphin und 325 µl Ameisensäure. Anschließend tropft man in diese Lösung unter Rühren langsam 1,34 ml (8,62 mmol) Azodicarbonsäure-

diethylester bei Raumtemperatur zu. Nach vollendeter Zugabe röhrt man noch 30 Minuten bei Raumtemperatur bevor man die Reaktionslösung auf Wasser gießt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser/Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird in 20 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 10 ml methanolischer Kalilauge (3 %ig) versetzt und unter Ausschluß von Luftsauerstoff 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung säuert man mit verdünnter Salzsäure an, extrahiert mit Dichlormethan (200 ml), wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Aceton, Gradient bis 4:1), Ausbeute 704 mg (85 %) als Schaum. $[\alpha]_D +71,4^\circ$ (c 0,50, CH₃OH).

Beispiel 9

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7,41 g 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen werden unter Schutzgas in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 6,4 g 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend versetzt man mit 75 ml Wasser. Nach beendet Gasentwicklung werden 45 ml 3 M Natriumhydroxidlösung zugesetzt. In das Reaktionsgemisch werden dann unter Kühlung 45 ml Wasserstoffperoxidlösung (30%) langsam eingetroppft. Man röhrt 1 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit Ethylacetat. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3+1) ergibt 6,03 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man farblose Kristalle; Fp. 109 ... 111 °C; $[\alpha]_D = +71^\circ$ (Chloroform, c = 1,02).

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (9)

2 g 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16α-ol werden unter Schutzgas in 40 ml Toluol suspendiert. Zu dieser Suspension tropft man 26 ml einer Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (30 Vol.-%) in Toluol und erhitzt bis zur vollständigen

Umsetzung am Rückfluß (ca. 10 h). Zum abgekühlten Ansatz werden 10,6 ml Ethanol und unter Kühlung vorsichtig 32 ml halbkonzentrierte Salzsäure gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat erhält man 1,85 g rohes 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Die Umkristallisation aus Ethylacetat liefert 1,34 g farblose Kristalle; Fp. 194 ... 198 °C; $[\alpha]_D = +69^\circ$ (Dioxan, c = 0,99).

Beispiel 10

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (10)

0,5 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden in 25 ml Toluol unter Zusatz von 3,66 g Triphenylphosphin und 3,42 g 4-Nitrobenzoësäure gelöst. Dazu werden langsam 6,4 ml Diethylazodicarboxylatlösung (40 % in Toluol) getropft. Nach 48-stündiger Reaktion bei Raumtemperatur verdünnt man mit Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Natriumchloridlösung. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Das erhaltene Produkt wird in 30 ml Methanol gelöst und mit 4,82 g Kaliumcarbonat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Verseifung gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Hauptmenge des Methanols abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen werden 0,45 g rohes 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol erhalten. Die Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 0,26 g farblose Kristalle; Fp. 210 ... 213 °C; $[\alpha]_D = +67^\circ$ (Dioxan, c = 1,01).

Beispiel 11

18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetat

1 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden mit 4 ml Pyridin und 4 ml Acet-anhydrid sowie 10 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt und über Nacht stehen gelassen. Zur

Aufarbeitung wird mit Eis versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Kupfersulfatlösung (10 %) und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen sowie über Magnesiumsulfat getrocknet. Es werden 1,32 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetat in Form eines farblosen Schaumes isoliert; $[\alpha]_D = +50^\circ$ (Chloroform, c= 1,08).

18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diyldiacetat

Zu einer Mischung bestehend aus 12 ml Methylenchlorid, 18 ml Wasser, 15 ml Aceton, 5,4 g Natriunhydrogencarbonat sowie 12 mg Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat werden 1,32 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetat gegeben. Nach Temperierung auf 10 °C wurden 11,1 g Kaliummonopersulfat (Caroat®) sukzessive zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4,5 h bei 10 °C grüht. Danach wurde zur Abtrennung der Salze über eine Fritte filtriert und die organische Phase des Filtrates abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid nachextrahiert und die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels werden 1,73 g rohes 9 α -Hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetat erhalten. Dieses wird in 12 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird auf -10 °C temperiert und mit 0,16 ml Schwefelsäure (70 %) versetzt. Nach beendetem Umsetzung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat versetzt und die organische Phase abgetrennt. Es werden nach Trocknung und Verdampfen des Lösungsmittels 1,33 g eines braunen Öles erhalten. Die Reinigung an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3 + 1) ergibt 0,63 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diyldiacetat als farblosen Schaum.

18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol (11)

0,63 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diyldiacetat werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 4,72 g Kaliumcarbonat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Verseifung gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Hauptmenge des Methanols abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen werden 0,49 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol als gelbliches Kristallisat erhalten.

Tabelle 1

Estrogen	Struktur	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β /ER α	Rat uterusER(RBA)	Rat prost.ER(RBA)	Rat prost.ER/ uterusER
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estron		60	37	0.6	3	2	0.8
17 α -Estradiol		58	11	0.2	2.4	1.3	0.5
Estriol		14	21	1.5	4	20	5
5-Androstendiol		6	17	3	0.1	5	50
Genistein		5	36	7	0.1	10	100
Coumestrol		94	185	2	1.3	24	18

*: zitiert aus : Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

Tabelle 2

Estrogen	Struktur	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β /ER α	Rat uterusER(RBA)	Rat prost.ER/ uterusER
Estradiol		100	100	1	100	100
Ethinylestradiol		111	46	0.4	345	35
Cyclotriol		36	10	0.3	50	17
Estron		7	5	0.7	3	2
Estriol		7	14	2	4	20
5-Androstendiol		1.7	10	6	0.1	5

 $\frac{E}{A}$

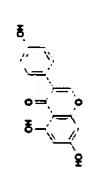
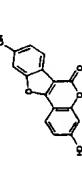
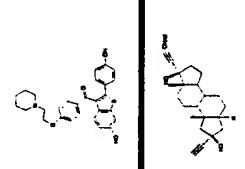
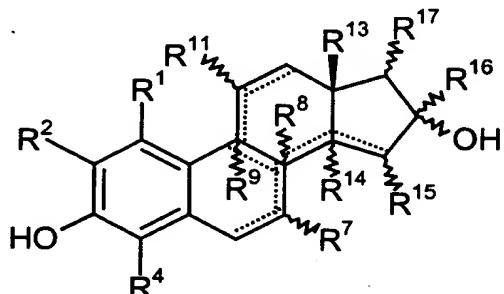
		0.4	23	57	0.1	10	100
Genistein		0.4	23	57	0.1		
Coumestrol		23	100	4.5	1.3	24	18
Raloxifene		63	9	0.14	91	1.5	0.02
Anordiol		15	0.2	0.01	6.6	<0.01	<0.01

Tabelle 3

Verbindung	Struktur	In Vitro			In Vivo	
		Rezeptorbindung ER β (RE) / ER α (RA)	Rat Prost.	Rat Uterus	50% Knochenprotektion [µg / kg]	50% Uterusschwellenwerte [µg / kg]
16 α -Estradiol		6	50	9	3	30

Patentansprüche

1. 3,16-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trienderivate der allgemeinen Formel I



(I)

worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R² ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁴ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6

Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R⁸ ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α- oder β-ständige Cyanogruppe;

R⁹ ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

R¹¹ eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R¹³ eine β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

R¹⁴ eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α- oder β-ständiges Wassertoffatom

und

R¹⁵ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte
14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte,
gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10
Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine
Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder
verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig
fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine
Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder
mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~ die Anordnung des jeweiligen
Substituenten in der Position α oder β

bedeuten,

ausgenommen der Verbindungen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10)-trien-
3,16 β -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 α -diol sowie Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 β -diol.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander
folgende Bedeutungen besitzen

R¹ ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe,
eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

R² ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein
Wasserstoffatom;

- R⁴ ein Fluoratom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder *i*-Propylgruppe, ein gegebenenfalls substituierter Arylrest, eine α oder β -ständige Trifluormethylgruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxylgruppe, ein α - oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige Methylgruppe, eine α -oder β -ständige Methoxygruppe, ein α -oder β -ständiger Phenyl- oder 3-Methylthien-2-yl-rest oder ein Wasserstoffatom;
- R¹³ eine β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- und entweder
- R¹⁴ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom oder eine α -oder β -ständige Methylgruppe und
- R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom
- oder
- R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine $14\alpha,15\alpha$ -Methylen- oder $14\beta,15\beta$ -Methylengruppe;
- R¹⁶ eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Propinyl- oder Trifluormethylgruppe;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine Methylgruppe, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine zusätzliche Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11

bedeuten.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R^{15} ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen = $NR^{15'}$ ($R^{15'} =$ Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16}$ und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R^7 ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest,

R^{11} eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder

ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

$R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R^7 ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest,

R^{15} ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR $^{15'}$ ($R^{15'} =$ Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und

$R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16}$ und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R^{11} eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte

oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

- R¹⁵ ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

- R⁷ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,
- R¹¹ eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R^{15} ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} ($R^{15'} =$ Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

$R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{16}$ und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.



10. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die gestrichelten Linien eine oder mehrere konjugierte Doppelbindungen bedeuten.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7 eine Doppelbindung befindet.



12. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 7 und 8 eine Doppelbindung befindet.



13. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 8 und 9 eine Doppelbindung befindet.

14. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 9 und 11 eine Doppelbindung befindet.

15. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 8 und 14 eine Doppelbindung befindet.

16. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 11 und 12 eine Doppelbindung befindet.

17. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 14 und 15 eine Doppelbindung befindet.

18. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7 sowie den C-Atomen 8 und 9 Doppelbindungen befinden.

19. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 Doppelbindungen befinden.

20. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 11 und 12 Doppelbindungen befinden.

21. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 Doppelbindungen befinden.

22. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9, den C-Atomen 11 und 12 sowie den C-Atomen 14 und 15 Doppelbindungen befinden.

23. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder beide Hydroxylgruppen an den C-Atomen 3 und 16 mit einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure oder mit einer α - oder β -Aminosäure verestert ist (sind).

24. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich

$14\alpha,15\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

$14\beta,15\beta$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

$14\beta, 15\beta$ -Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,

Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,

Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,

Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,

7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,

11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,

7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol

17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,

18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,

18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,

18a-Homo-14 $\alpha,15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,

18a-Homo-14 $\alpha,15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,

18a-Homo-14 $\alpha,15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol.

$14\alpha,15\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

$14\beta,15\beta$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

$14\beta, 15\beta$ -Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,

Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,

Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,

Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,

7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,

11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,

7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

- 15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Trifluormethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Pentafluorethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

- 15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 14 α ,15 α -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
 11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
 17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol.
 14 α ,15 α -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

14 β , 15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

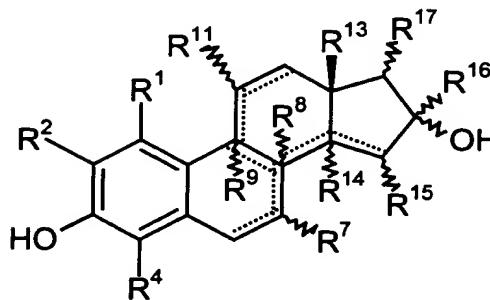
- 15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol.
 11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol.

25. Verbindungen nach Anspruch 24, nämlich

7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

26. Verwendung der 3,16-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trienderivate der allgemeinen Formel I'



(I')

worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R² ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁴ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig

fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;

- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R¹³ eine β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

- R¹⁴ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom

und

- R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

- R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

- R¹⁶ eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom;
- R¹⁷ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

 sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten,

zur Behandlung estrogendefizienz-bedingter Krankheiten und Zustände bei der Frau und beim Mann.

 27. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von peri- und postmenopausalen Beschwerden.

 28. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von peri- und postandropausalen Beschwerden.

 29. Verwendung nach Anspruch 27 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie und hormondefizienzbedingter Gemütserkrankungen.

30. Verwendung nach Anspruch 29 zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen im Urogenitaltrakt.
31. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Therapie von Magen- und Darmerkrankungen.
32. Verwendung nach Anspruch 31,zur Vorbeugung und Therapie von Ulcera und hemoragischen Diathesen im Magendarmtrakt.
33. Verwendung nach Anspruch 32 zur Vorbeugung und Therapie von Neoplasien.
34. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vitro Behandlung der männlichen Infertilität.
35. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vivo Behandlung der männlichen Infertilität.
36. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vitro Behandlung der weiblichen Infertilität.
37. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vivo Behandlung der weiblichen Infertilität.
38. Verwendung nach Anspruch 26 für die Hormonersatz-Therapie (HRT).
39. Verwendung nach Anspruch 26 für die Therapie von hormondefizienz bedingten Beschwerden bei chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion.

40. Verwendung nach Anspruch 26 zur Prophylaxe und Therapie eines hormondefizienzbedingten Knochenmasseverlustes.

41. Verwendung nach Anspruch 40 zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose.

42. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung gegen und Therapie von Herzkreislauferkrankungen.

43. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Gefäßerkrankungen.

44. Verwendung nach Anspruch 43 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Atherosklerose.

45. Verwendung nach Anspruch 43 zur Vorbeugung und Behandlung neointimaler Hyperplasien.

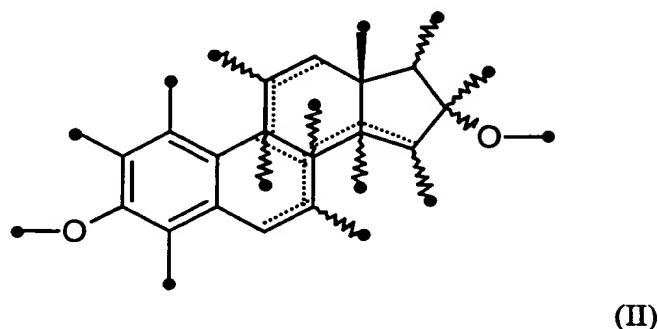
46. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung hormondefizienzbedingter neurodegenerativer Erkrankungen.

47. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung der Alzheimerschen Krankheit sowie hormondefizienzbedingter Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit.

48. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen und Erkrankungen des Immunsystems.

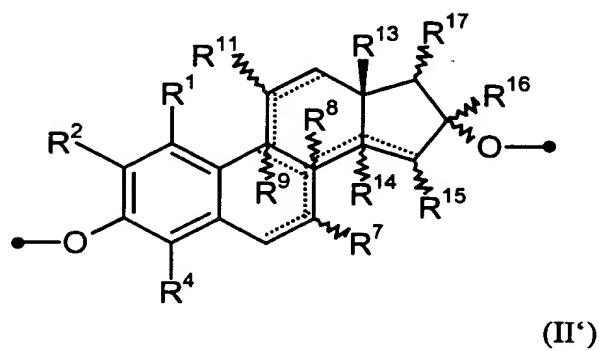
49. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

50. Verwendung des Strukturteils der Formel II



als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

51. Verwendung des Strukturteils der allgemeinen Formel II' nach Anspruch 50



worin die Reste R^{1'} bis R^{17'} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

R^{1'} ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

- R² ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁴ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α- oder β-ständige Cyanogruppe;
- R⁹ ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

$R^{13'}$ eine β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

$R^{14'}$ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wassertoffatom

und

$R^{15'}$ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'} =$ Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

$R^{14'}$ und $R^{15'}$ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte $14\alpha,15\alpha$ -Methylen- oder $14\beta,15\beta$ -Methylengruppe;

$R^{16'}$ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wassertoffatom;

$R^{17'}$ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten.

52. Phärmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

Zusammenfassung

Die Erfindung beschreibt neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die *in vitro* eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und *in vivo* eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten.

Bei den neuen Verbindungen handelt es sich um 16 α - und 16 β -Hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene, die am Steroid-Gerüst weitere Substituenten tragen sowie in den B-, C-und/oder D-Ringen eine oder mehrere zusätzliche Doppelbindungen aufweisen können.